



ЮЖНО-УРАЛЬСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ

ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России

# Дифференциальная диагностика при хронических лейкозах

Дисциплина Госпитальная терапия

Специальность 31.05.01 Лечебное дело

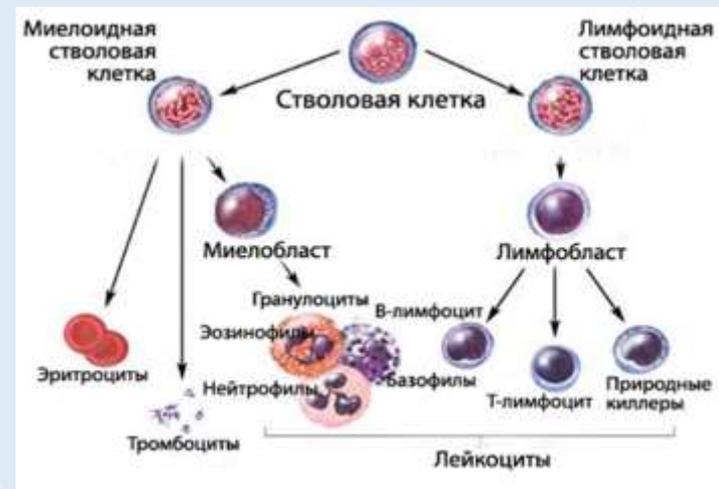
Лекция (2 часа)

О.В. Коробицына, к-т мед. наук, доцент  
Кафедра госпитальной терапии  
Южно-Уральский государственный  
медицинский университет, Челябинск, Россия

# План

1. классификация и эпидемиология хронических лейкозов
2. острый миелолейкоз
3. хронический миелолейкоз
4. хронический лимфолейкоз
5. множественная миелома
6. эритремия

# классификация лейкозов



## Лейкозы

### Острые

Лимфобластные  
(ОЛЛ)

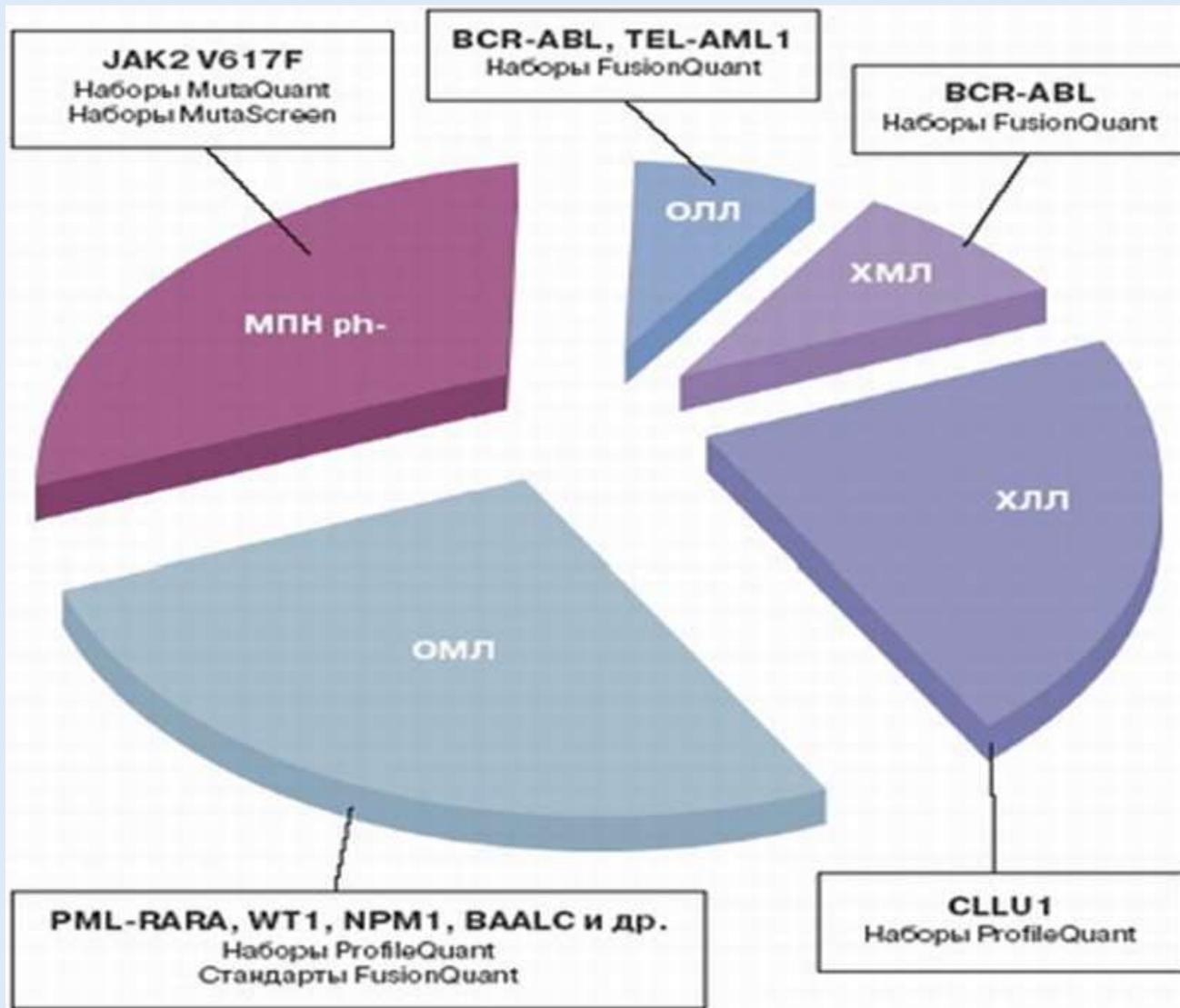
Миелобластные  
(ОМЛ)

### Хронические

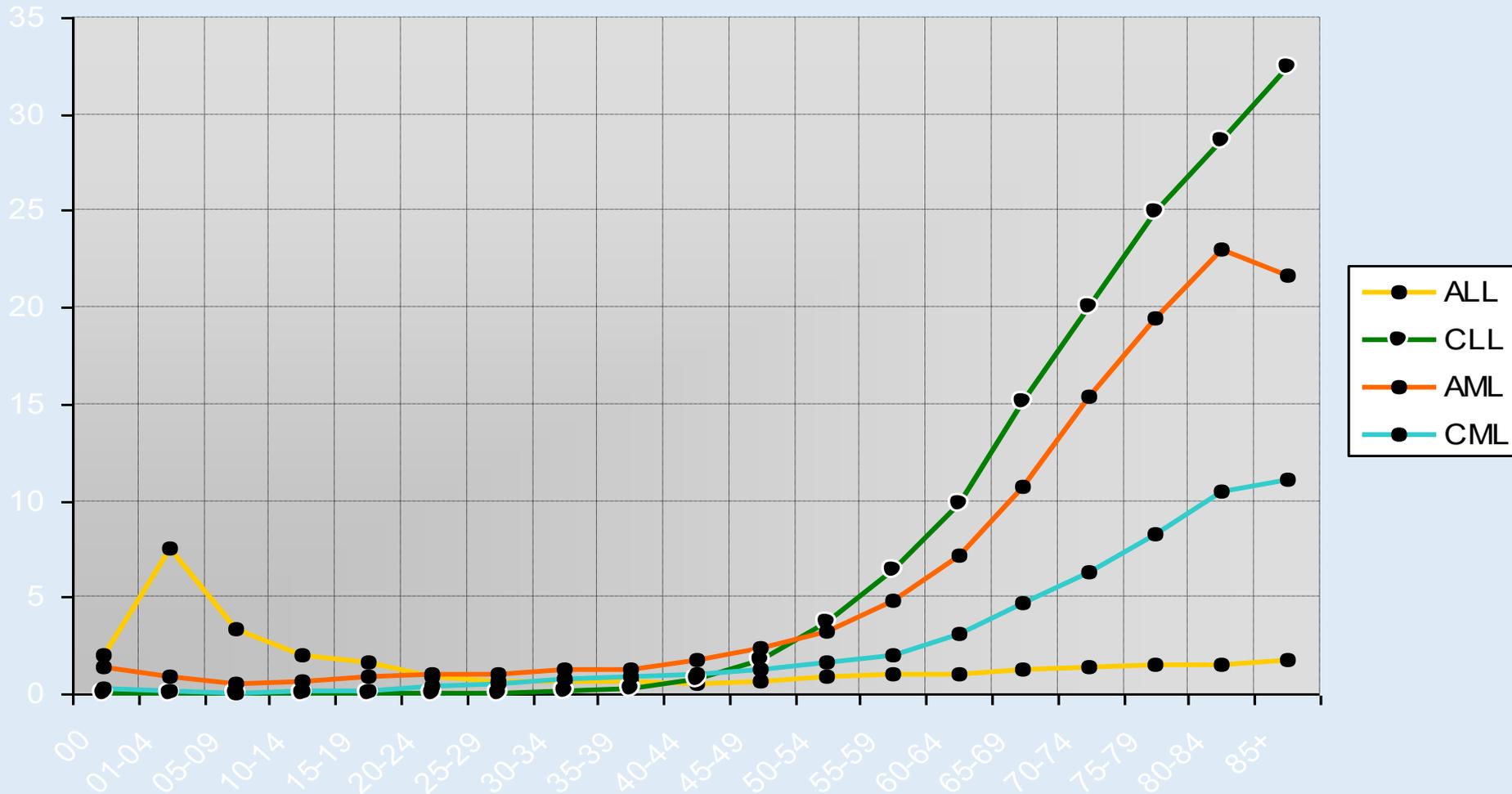
Лимфо-  
пролиферативные  
(ХЛЛ, ММ)

Миело-  
пролиферативные  
(ХМЛ, эритремия)

# частота встречаемости лейкозов у взрослых



# относительный риск развития лейкозов в зависимости от возраста



Хронический миелолейкоз (ХМЛ) –

редкое заболевание с распространенностью 1:100 000 населения (в России 0,7: 100 000). Пик заболеваемости приходится на возраст 50-59 лет, около 33% составляют больные до 40 лет.

## ХМЛ -

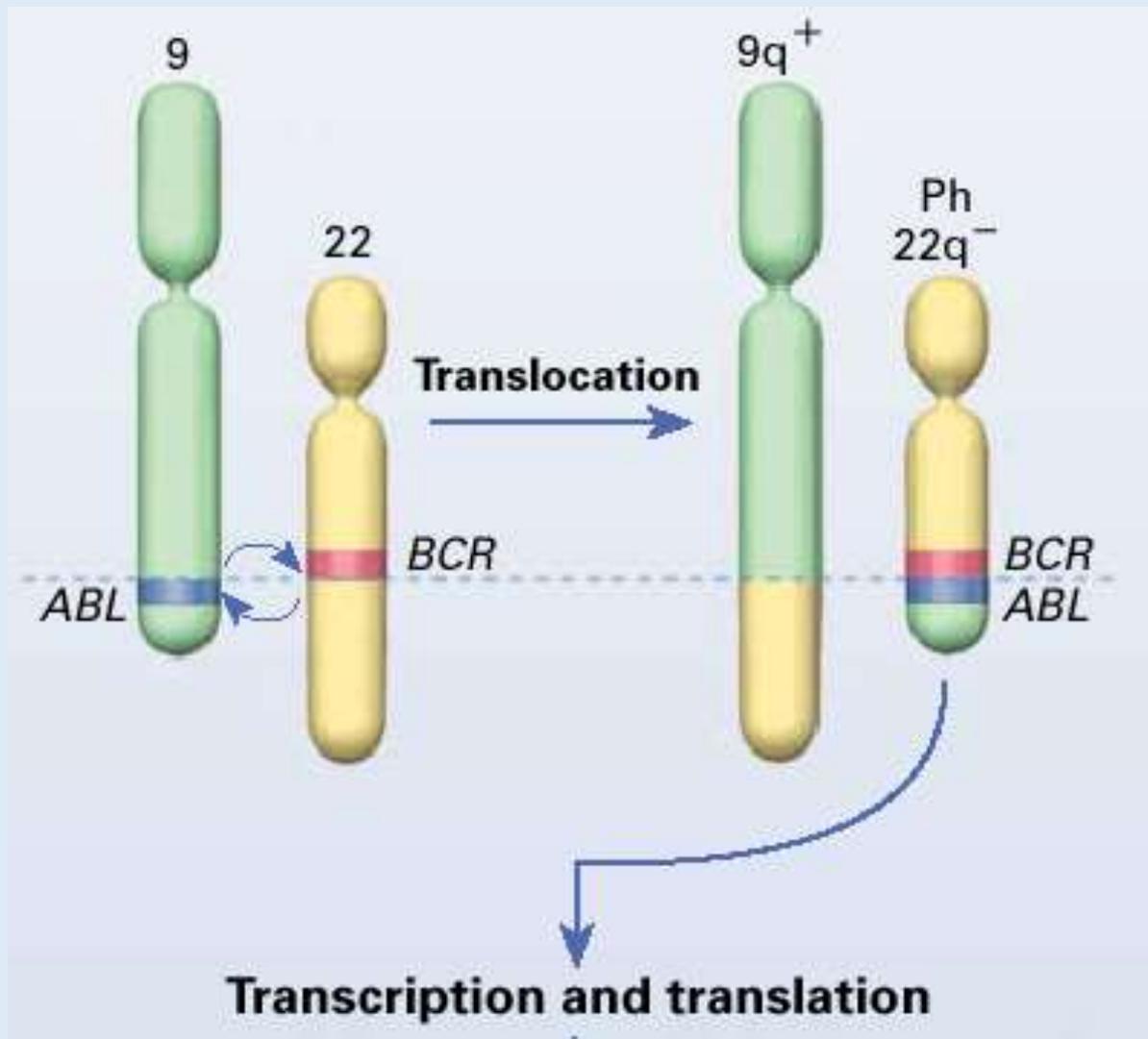
это клональный миелопролиферативный процесс, развивающийся в результате злокачественной трансформации в ранних гемопоэтических клетках предшественниках.

Особенность ХМЛ – наличие специфического маркера в опухолевых клетках t(9;22), Ph хромосомы.

## Патогенез ХМЛ

Продукт жизнедеятельности филадельфийской хромосомы и соответственно химерного гена BCR-ABL – белок p210 представляет собой тирозинкиназу с повышенной активностью, регулирующую сигналы, ответственные за клеточный рост, активацию, дифференцировку, адгезию и апоптоз.

# Ph+ хромосома



# Механизм развития ХМЛ

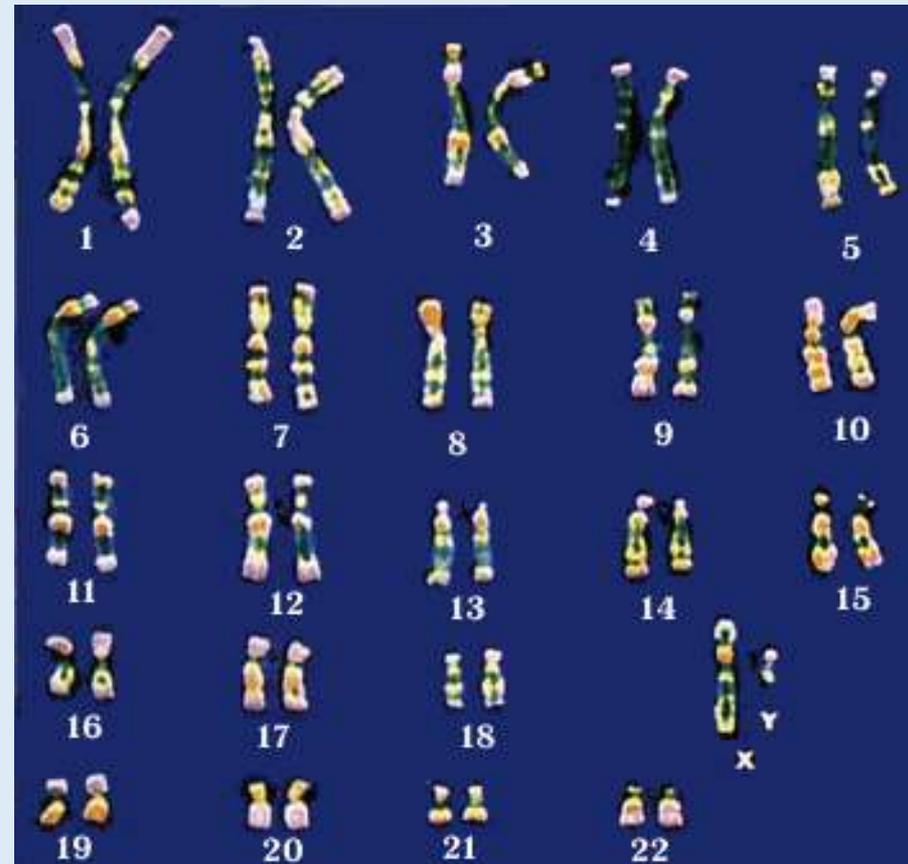


Выявление Ph  
хромосомы либо гена  
BCR-ABL является  
обязательным для  
установления диагноза  
ХМЛ

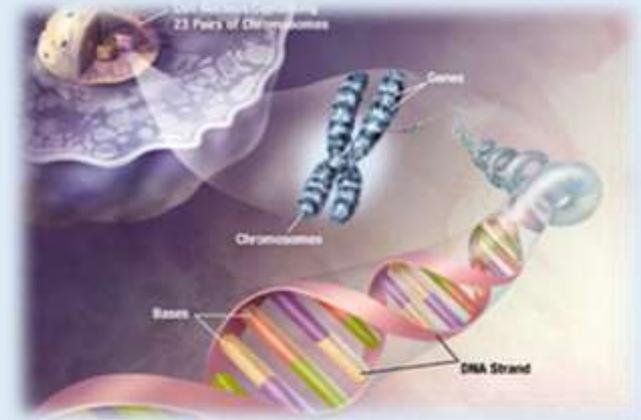
# Стандартное цитогенетическое исследование (кариотипирование) костного мозга

Метод исследования делящихся Хромосом;

Позволяет выявить не только Рn-хромосому, но и оценить хромосомный набор в целом.



# Метод ПЦР

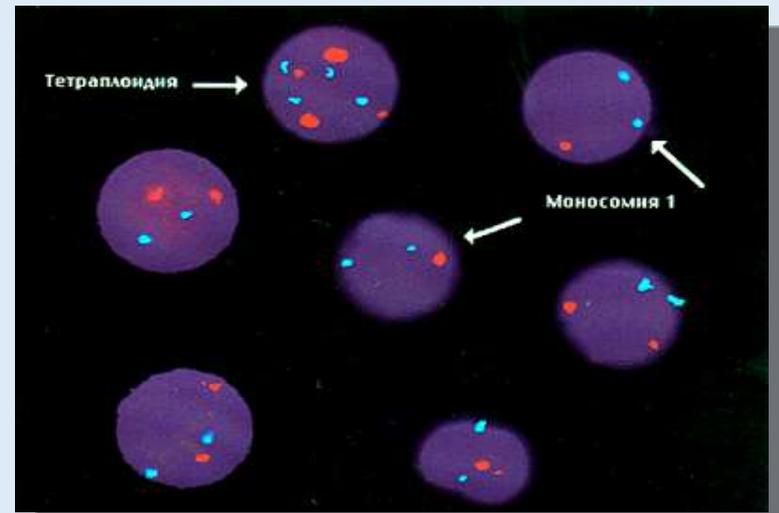


Используется для диагностики заболевания и для мониторингования минимальной остаточной болезни в процессе терапии;

В 5% случаев можно выявить ген BCR/ABL при отсутствии Ph-хромосомы;

Можно использовать как образцы крови, так и костного мозга.

# Метод FISH



Выявление BCR/ABL гена на ДНК-уровне на основании различно окрашенных зондов

Выявляет ХМЛ у 95% больных и в 5% случаев обнаруживает «маскированные» транслокации

Выявляет 1 лейкоэмическую клетку на 200-500 нормальных клеток

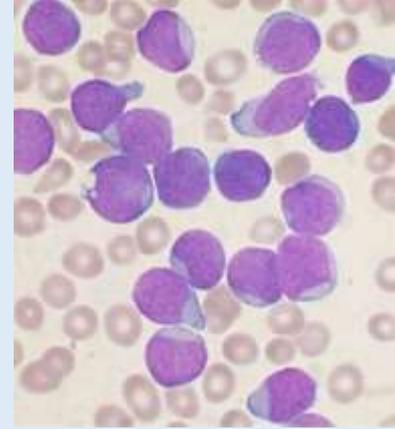
Удобен для мониторинга остаточной болезни

Может быть выполнен на образцах периферической крови, цитологических и морфологических препаратах крови и костного мозга, срезах гистологических препаратов

# Обязательные исследования на момент диагностики и начала лечения ХМЛ

- \* Жалобы, анамнез, объективный статус
- \* Клинический и биохимический анализы крови ( включая исследование амилазы, липазы)
- \* Миелограмма
  
- \* Стандартное цитогенетическое исследование костного мозга
- \* При неинформативности сЦГИ и при отсутствии Ph-хромосомы при сЦГИ и наличии клиничко-гематологических признаков ХМЛ, проведение исследования костного мозга методом FISH
  
- \* Молекулярно-генетическое исследование периферической крови (определение экспрессии p210)
- \* При отсутствии p210 и клиничко-гематологических признаках ХМЛ, определение редких транскриптов BCR-ABL p190 и p230
  
- \* ЭКГ стандартная в 12 отведениях
- \* Р-графия органов грудной клетки
- \* УЗИ органов брюшной полости , размеров лимфоузлов
- \* Обязательный сбор информации о сопутствующих заболеваниях и сопутствующей терапии

# Критерии диагноза ХМЛ



- В ОАК лейкоцитоз со сдвигом влево до миелоцитов, отсутствует симптом провала;
- В пунктате костного мозга более 20% миелоцитов;
- Обнаружение методом ЦГИ или ПЦР транслокации (9;22) (Филадельфийской хромосомы) или химерного гена BCR/ABL;
- Спленомегалия.

*ПРИМЕР ОАК:*

*нв-126г/л тц-380\*10/9/л лц-20\*10/9/л мц-12% ю-10% п-14% с-28% лф-27% соз-8мм/ч*

# Дифференциальный диагноз при ХМЛ

- *бактериальные инфекции*
- *метастазы ЗНО в костный мозг*
- *острая массивная кровопотеря*
- *острый гемолиз*
- *интоксикация (уремия)*
- *прием лекарственных препаратов (сульфаниламиды)*

# ELN рекомендации 2013 имеют четкие пациент-ориентированные цели терапии

## Цели терапии:

Увеличение продолжительности жизни пациента с ХМЛ

Улучшение качества жизни пациента

Предотвращение осложнений

Потенциальная возможность излечения

## Врачи и пациенты должны понимать важность:

Правильного применения принимаемого препарата

Серьезности самого заболевания и его этапов

Регулярного своевременного мониторинга

*Конкретные требования к достижению ответа имеют крайне важное практическое значение, поскольку представляют собой основание для продолжения или смены терапии.*

# Выбор ингибитора тирозинкиназы (ИТК)

Абсолютных противопоказаний для использования иматиниба, нилотиниба, дазатиниба нет

- При выборе конкретного препарата в первую и вторую линию лечения необходимо учитывать :
  1. фазу ХМЛ
  2. сопутствующую патологию и риск развития побочных эффектов в процессе терапии
  3. спектр мутаций гена *BCR-ABL*.

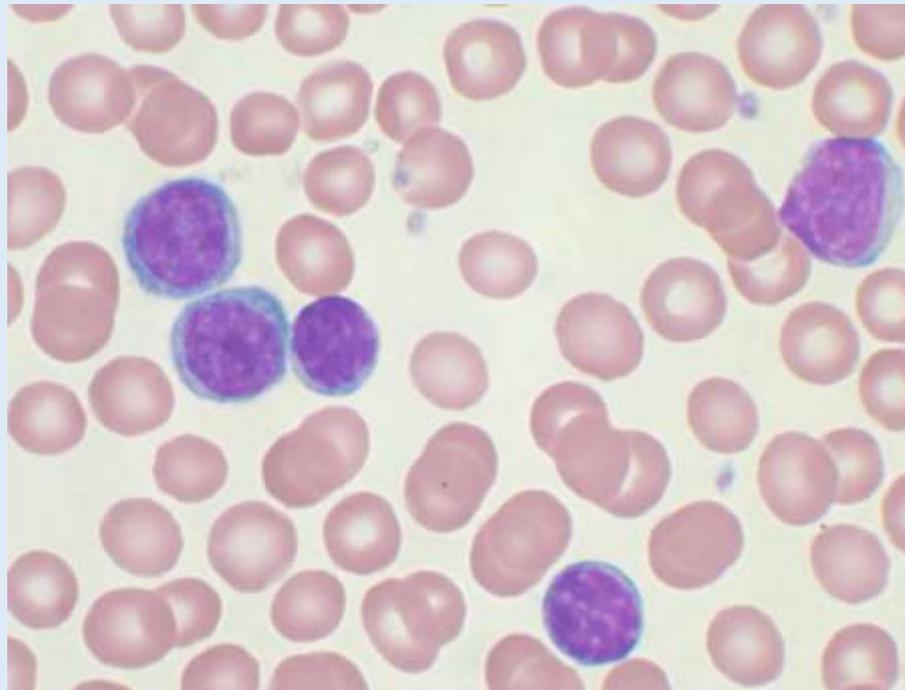
# Фазы ХМЛ, классификация

- *Хроническая фаза*
- *Фаза акселерации*
- *Фаза бластного криза*

# хронический лимфоцитарный лейкоз -

Хроническое лимфопролиферативное заболевание, субстратом которого является клон аномальных зрелых В-лимфоцитов

Медиана возраста составляет 62 года



# диагностические критерии ХЛЛ (ВОЗ, 2016)

- \* **моноклональный В-клеточный лимфоцитоз более 5000 в 1 мкл крови;**
- \* **фенотип: CD19+ CD5+ CD23+ CD79b+dim CD20+dim**
- \* **рестрикция легких цепей (каппа или лямбда)**
- \* **более 30% лимфоцитов в костном мозге**
- \* **диагноз ХЛЛ не устанавливается при наличии цитопении или связанных с заболеванием симптомов при менее 5000 мкл моноклональных В-лимфоцитов**
- \* **диагноз устанавливают при условии, что лимфоцитоз более 5000 в 1 мкл сохраняется более 3 мес.**

# дифференциальный диагноз ХЛЛ

**\* лимфома из малых лимфоцитов:**

**Диагностируется при наличии лимфаденопатии и/или спленомегалии и/или цитопении, вызванной поражением костного мозга, при условии, что абсолютное число моноклональных В-лимфоцитов в крови не превышает 5000 в мкл. Иммуногистохимический фенотип опухолевых клеток соответствует ХЛЛ.**

**\* Моноклональный В-клеточный лимфоцитоз:**

**Число моноклональных В-лимфоцитов менее 5000 в 1 мкл в крови, нет лимфаденопатии, спленомегалии, цитопении.**

**МВЛ — не заболевание, а состояние предрасположенности к ХЛЛ с частотой прогрессии в ХЛЛ 1-2% в год.**

# **план обследования пациентов с ХЛЛ на момент установления диагноза**

- 1. Осмотр с пальпацией лимфоузлов, печени, селезенки. Осмотр миндалин.**
- 2. Общий анализ крови с определением уровня ретикулоцитов.**
- 3. Проба Кумбса.**
- 4. Стандартный биохимический анализ крови, включая ЛДГ.**
- 5. Иммунофенотипирование крови.**
- 6. УЗИ органов брюшной полости.**
- 7. Рентгенография грудной клетки для выявления массивной лимфаденопатии.**
- 8. Определение маркеров вирусного гепатита В.**
- 9. Пациентам моложе 55 лет желательно проведение FISH на делецию 17p**

# **хронический лимфоцитарный лейкоз — определение стадии по Binet**

**А — гемоглобин более 100г/л, тромбоциты более  $100 \cdot 10^9$ /л,  
поражено менее 3 лимфатических областей**

**В - гемоглобин более 100г/л, тромбоциты более  $100 \cdot 10^9$ /л, поражено  
более 3 лимфатических областей**

**С - гемоглобин менее 100г/л или тромбоциты менее  $100 \cdot 10^9$ /л**

**\*лимфатические области: шейные лимфоузлы, подмышечные  
лимфоузлы (с одной или двух сторон), паховые лимфоузлы (с одной  
или двух сторон), печень, селезенка.**

# **хронический лимфоцитарный лейкоз — клиническая картина**

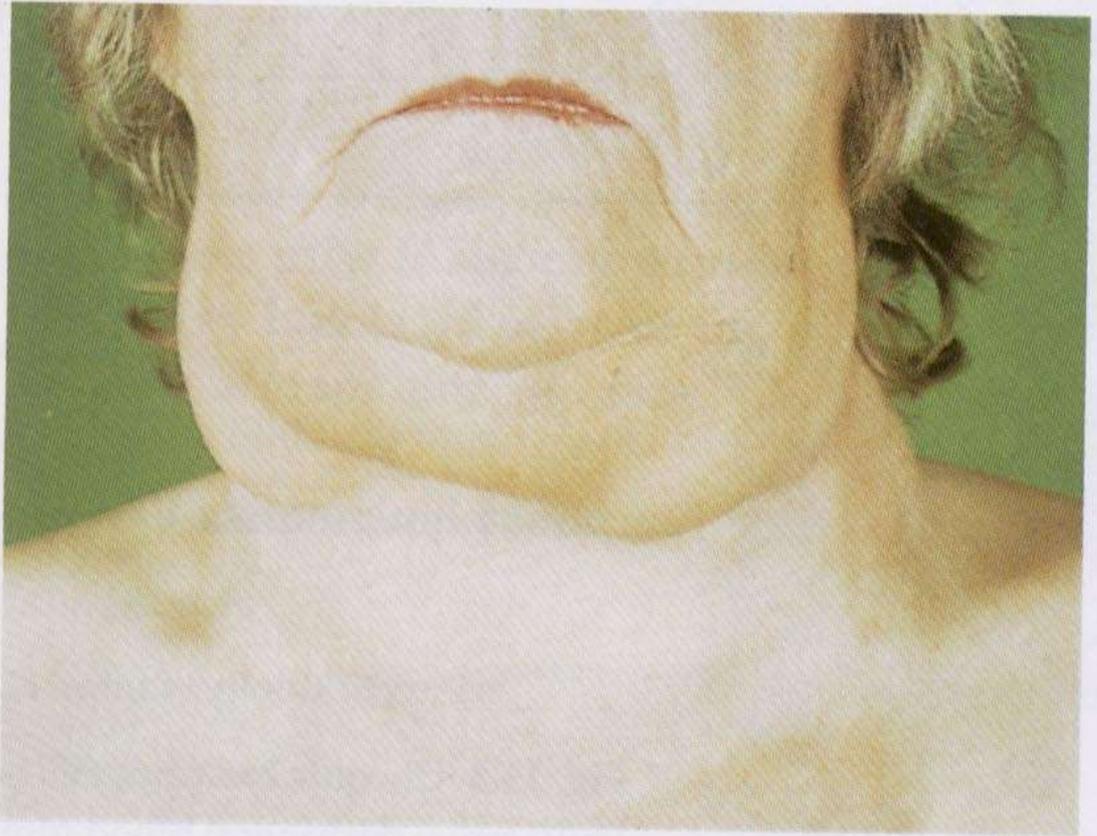
**Увеличение периферических лимфоузлы**

**Спленомегалия (гепатоспленомегалия)**

**Общие симптомы (лихорадка, потливость, потеря веса)**

**Анемия и тромбоцитопения**

**хронический лимфоцитарный лейкоз —  
клинические проявления: генерализованная  
лимфаденопатия**



# **хронический лимфоцитарный лейкоз — показания к началу терапии**

**1. Стадия С.**

**2. Один или более симптомов интоксикации:**

**\* потеря веса более 10% массы за 6 мес. (если пациент не принимал меры к похуданию)**

**\* слабость (общее состояние по ECOG более/равно 2, нетрудоспособность)**

**\* субфебрильная лихорадка в течение более 2 недель без признаков инфекции**

**3. Нарастающая анемия и/или тромбоцитопения, обусловленная инфильтрацией костного мозга.**

**4. Аутоиммунная анемия и/или тромбоцитопения, резистентные к преднизолону**

**5. Большие размеры селезенки (более +6см или рост органа)**

**6. Массивная лимфаденопатия (более 10см) или рост лимфоузлов**

**7. Время удвоения лимфоцитов менее 6 мес.**

**8. Экстранодальное поражение, симптомное.**

# Синдром Рихтера -

Трансформация хронического лимфолейкоза в высокоагрессивную лимфому: Диффузную В-крупноклеточную лимфому или в Лимфому Ходжкина.

Подозрение на синдром Рихтера при:

- быстрое увеличение и уплотнение одной группы лимфоузлов/одного лимфоузла
- прогрессирующий рост лимфоузлов
- лихорадка, устойчивая к применению антибиотиков и антимикотиков
- существенная потеря веса
- высокий уровень ЛДГ
- гиперкальциемия

\*Трансформация подтверждается биопсией лимфоузла.

# **Множественная миелома -**

**В-клеточная злокачественная опухоль, морфологическим субстратом которой являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин.**

**ММ составляет примерно 1% среди всех злокачественных опухолей, 13% среди гемопоэтических опухолей.**

**Возрастная медиана заболеваемости 63,7 года.**

# Диагностические критерии множественной миеломы (IMWG-2014)

- плазматические клетки в костном мозге более 10% и/или
- плазмноклеточная опухоль в биопсийном материале пораженной ткани
  
- один или более признаков поражения органов или тканей, связанных с плазмноклеточной пролиферацией (симптомокомплекс CRAB):
  - \*(C) гиперкальциемия
  - \*(R) почечная недостаточность
  - \*(A) анемия
  - \*(B) поражение костей (литические очаги)

# Стадирование множественной миеломы (по B.Durie, S.Salmon)

## Стадия I

Совокупность следующих признаков:

1. Гемоглобин более 100г/л
2. Нормальный уровень кальция сыворотки
3. Рентгенологически — нормальная костная структура или единичный литический очаг
4. Низкий уровень М-протеина:
  - a. IgG менее 50г/л
  - b. IgA менее 30г/л
5. Белок Бенс-Джонса менее 4г/сут

## II стадия-

Показатели не соответствующие ни I, ни III стадиям

# Стадирование множественной миеломы (по B.Durie, S.Salmon)

## Стадия III

Совокупность следующих признаков:

1. Гемоглобин менее 85г/л
2. Уровень кальция сыворотки повышен
3. Множественные поражения костей (более 3 литических очагов)
4. Высокий уровень М-протеина:
  - a. IgG более 70г/л
  - b. IgA более 50г/л
5. Белок Бенс-Джонса более 12г/сут

Дополнительным признаком, определяющим подстадию, является состояние функции почек:

**A** — нормальная (креатинин менее 177мкмоль/л)

**B** — сниженная (креатинин более 177мкмоль/л)

# Международная система стадирования ММ (ISS)

## Стадия I

бета-2-микроглобулин сыворотки менее 3,5мг/л

Альбумин более 35г/л

## Стадия II

бета-2-микроглобулин сыворотки менее 3,5мг/л

Альбумин менее 35г/л

или

бета-2-микроглобулин сыворотки 3,5-5,5мг/л

## Стадия III

бета-2-микроглобулин сыворотки более 5,5мг/л

# эритремия (истинная полицитемия)

**ИП - клональное миелопролиферативное заболевание, которое характеризуется пролиферацией эритроцитарного, гранулоцитарного, мегакариоцитарного ростков миелопоэза с преимущественной пролиферацией эритроидного ростка кроветворения, увеличением показателей эритроцитов и гемоглобина (иногда также тромбоцитов и лейкоцитов) в периферической крови**

**Почти все больные (95%) являются носителями мутации в гене JAK2 (JAK2 V617F)**



# Клиника истинной полицитемии

## 1. Плеторический синдром:

Характеризуется увеличением массы циркулирующих эритроцитов, что приводит к появлению жалоб на головокружение, головные боли, ухудшение зрения, кожный зуд, приступы стенокардии.

При осмотре кожа и видимые слизистые с синюшным оттенком (положительный симптом Купермана).

Тромбозы любой локализации,

Приступы покраснения пальцев рук и ног, которые сопровождаются болью (эритромелалгия)

## 2. Миелопролиферативный синдром:

Обусловлен гиперплазией трех ростков кроветворения.

# Клиника истинной полицитемии

## 1. Плеторический синдром:



# Диагностические критерии истинной полицитемии (ВОЗ, 2016)

## А. Большие:

1. НВ более 165г/л у мужчин/ более 160г/л у женщин
2. При биопсии костного мозга — трехростковая гиперплазия
3. Обнаружение мутации в гене JAK-2

## Б. Малый:

Низкий уровень эритропоэтина сыворотки крови

**\*Для установления диагноза достаточно наличие трёх больших критериев или первого и второго больших и малого критериев.**

# **Диф. диагноз истинной полицитемии**

**Вторичные абсолютные эритроцитозы.**

**А. Гипоксические:**

- ХОБЛ**
- курение**
- врожденные синие пороки сердца**

**Б. Паранеопластические:**

- рак почки**
- гемангиома мозжечка**
- гепатома**

**В. Нефрогенные:**

- гидронефроз**
- поликистоз**
- стеноз почечной артерии**
- аномалии развития почек**

# Прогноз истинной полицитемии

**В целом прогноз у больных ИП благоприятный. Согласно данным ВОЗ 10-летняя выживаемость составляет 75%.**

**Основная причина смерти — тромбозы.**

**Б. Малый:**

**Низкий уровень эритропоэтина сыворотки крови**

**\*Для установления диагноза достаточно наличие трёх больших критериев или первого и второго больших и малого критериев.**

## Вопросы для самоконтроля:

1. Назовите диагностические критерии хронического миелолейкоза
2. Перечислите диагностические критерии хронического лимфолейкоза
3. Укажите диагностические критерии множественной миеломы
4. Перечислите диагностические критерии истинной полицитемии

# Литература

1. Гематология. Национальное руководство [Текст] : рук. / под ред. О. А. Рукавицына. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 776 с.
2. Гематология и трансфузиология [Электронный ресурс]: журнал / глав. ред. Воробьева А. И. - № 1 - М. : Медицина, 2015. - <http://www.studentlibrary.ru/book/0234-57301.html>
3. Клинические рекомендации. Детская гематология [Электронный ресурс] / под ред. А.Г. Румянцева, А.А. Масчана, Е.В. Жуковской - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. - <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970434758.html>
4. Болезни крови в амбулаторной практике: руководство [Электронный ресурс] / И. Л. Давыдкин, И. В. Куртов, Р. К. Хайретдинов [и др.] - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – <http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970427255.html>
5. Основы внутренней медицины [Электронный ресурс] / Ж. Д. Кобалава, С. В. Моисеев, В. С. Моисеев ; под. ред. В. С. Моисеева. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. - <http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970427729.html>
6. Болезни крови в амбулаторной практике [Текст] : рук. / под ред. И. Л. Давыдкина. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 192 с. - (Б-ка врача-специалиста. Гематология)
7. Национальные клинические рекомендации по диагностике лимфаденопатий, 2017г.